DƯỢC ĐỘNG HỌC
ĐƯỜNG TIÊM TĨNH MẠCH



TS. Nguyễn Thành Hải

Bộ môn Dược lâm sàng

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Mô tả được mô hình dược động học 1 ngăn, bậc 1 đường tiêm tĩnh mạch
2. Viết được phương trình nồng độ thuốc theo thời gian đường tiêm tĩnh mạch và mô tả được đồ thị ứng với phương trình này.
3. Trình bày được cách tính các thông số dược động học liên quan đến mô hình 1 ngăn, bậc 1, đường tiêm tĩnh mạch: thể tích phân bố, thời gian bán thải, độ thanh thải, diện tích dưới đường cong.

VỊ TRÍ BÀI HỌC TRONG CHƯƠNG TRÌNH

1. Một số mô hình dược động học thường gặp
2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch

2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch (tiếp)

3. Dược động học đường uống

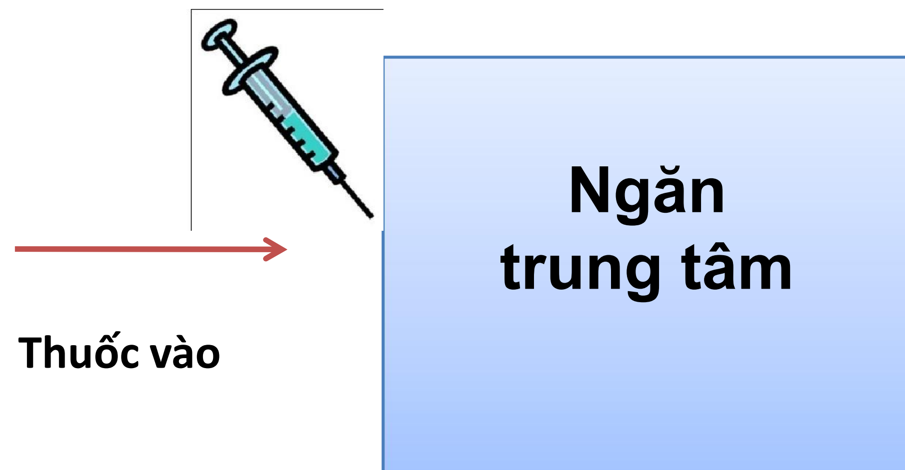
4. Dược động học đường truyền tĩnh mạch

5. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch liều lặp lại

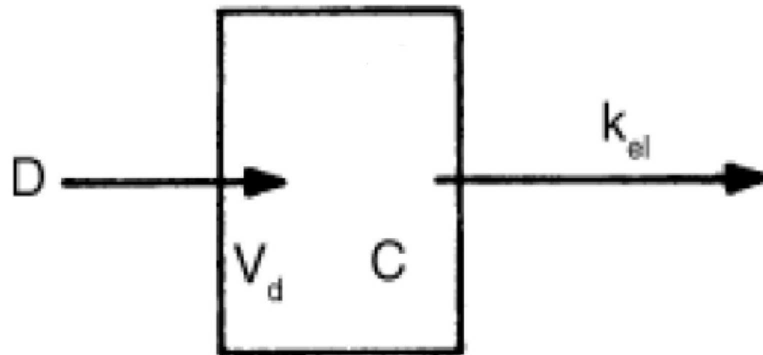
DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tại sao bắt đầu bằng đường tiêm tĩnh mạch nhanh (IV bolus) ?

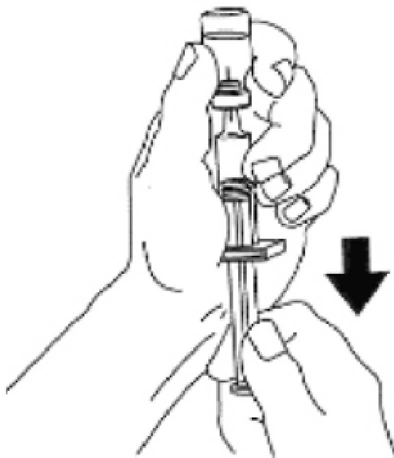




1. MÔ HÌNH 1 NGĂN, BẬC 1, TIÊM TĨNH MẠCH



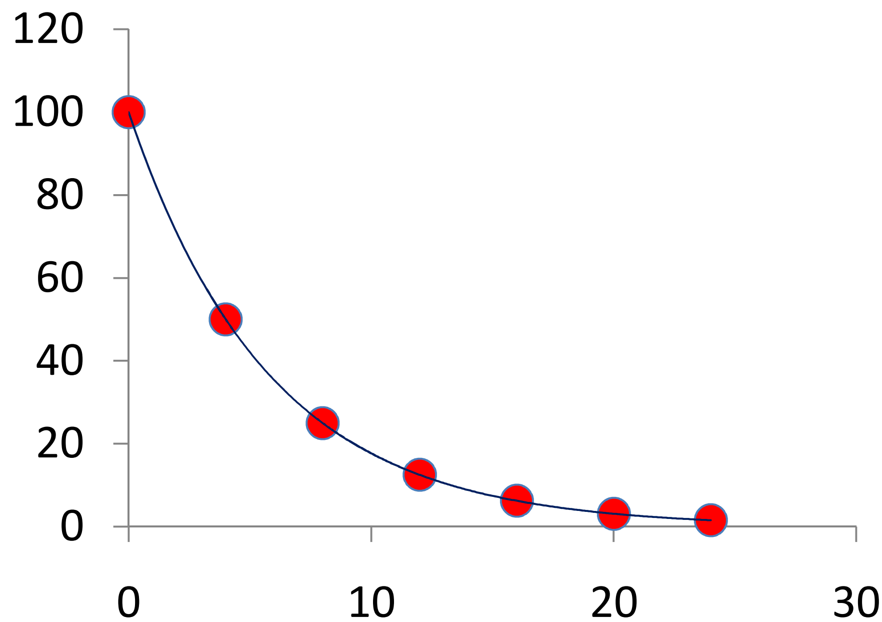
D: liều dùng
Vd: thể tích phân bố
C: nồng độ thuốc trong ngăn
k_{el}: hằng số tốc độ thải trừ

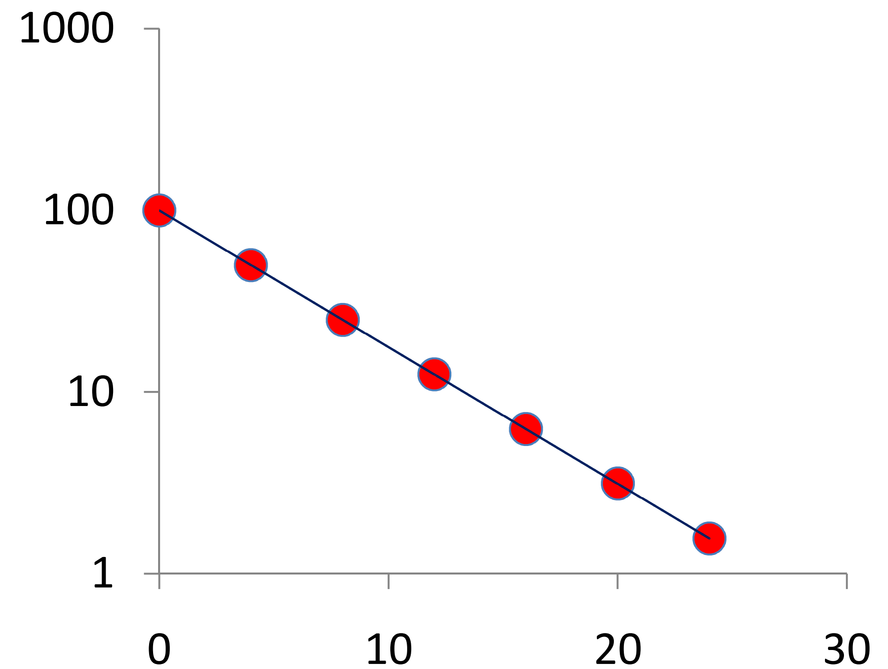




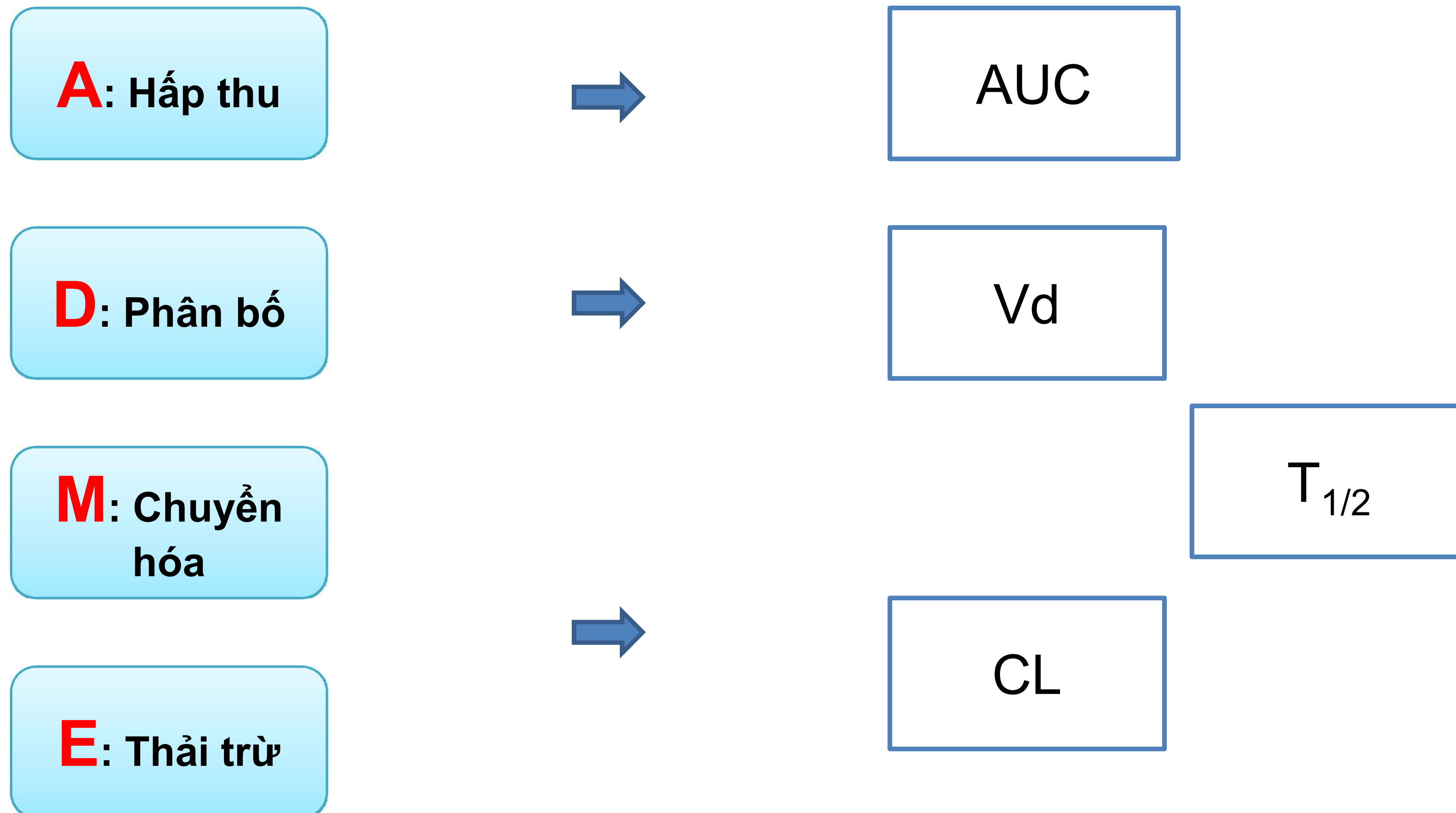
2. PHƯƠNG TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

$$C = Co.e^{-k.t}$$

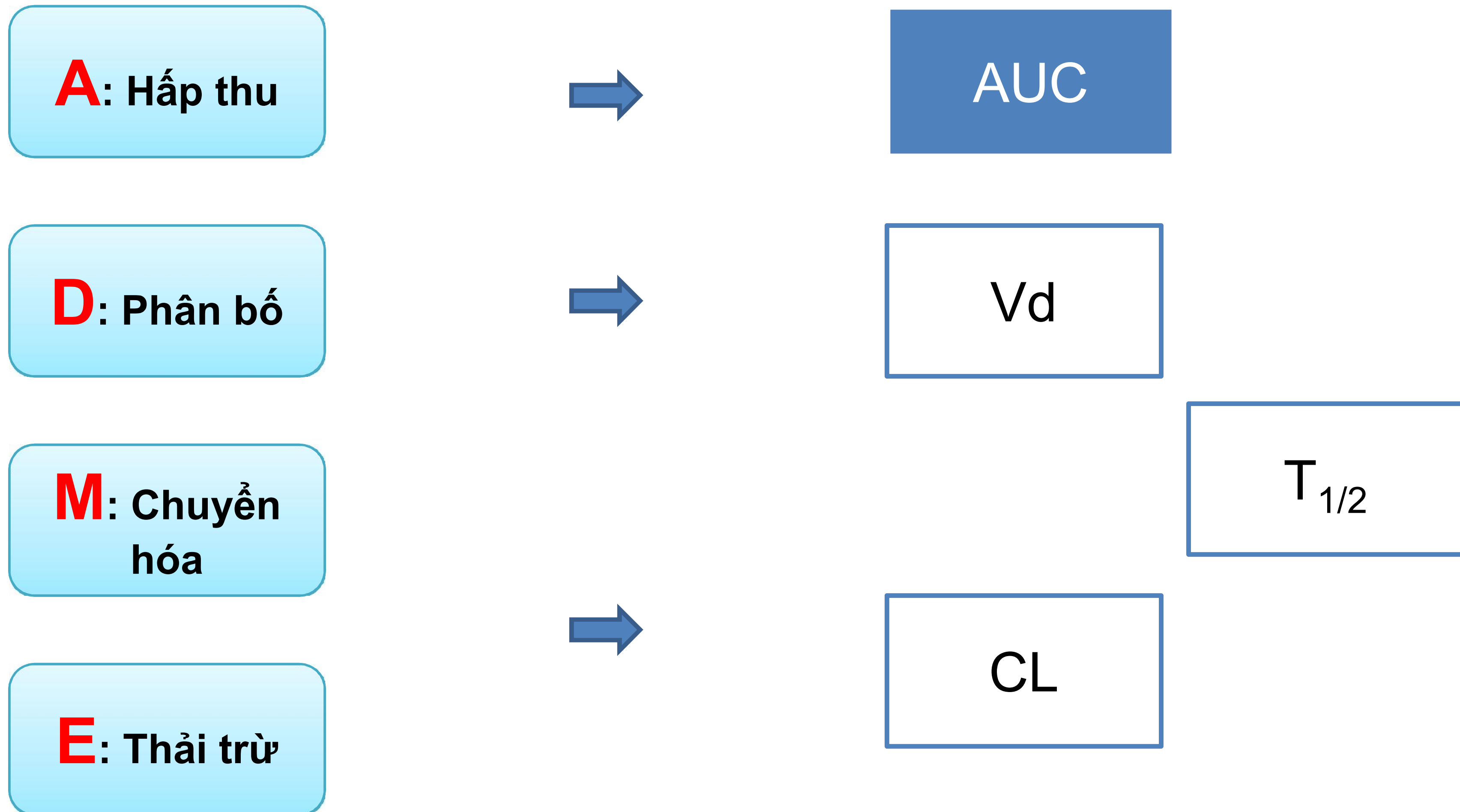




3. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

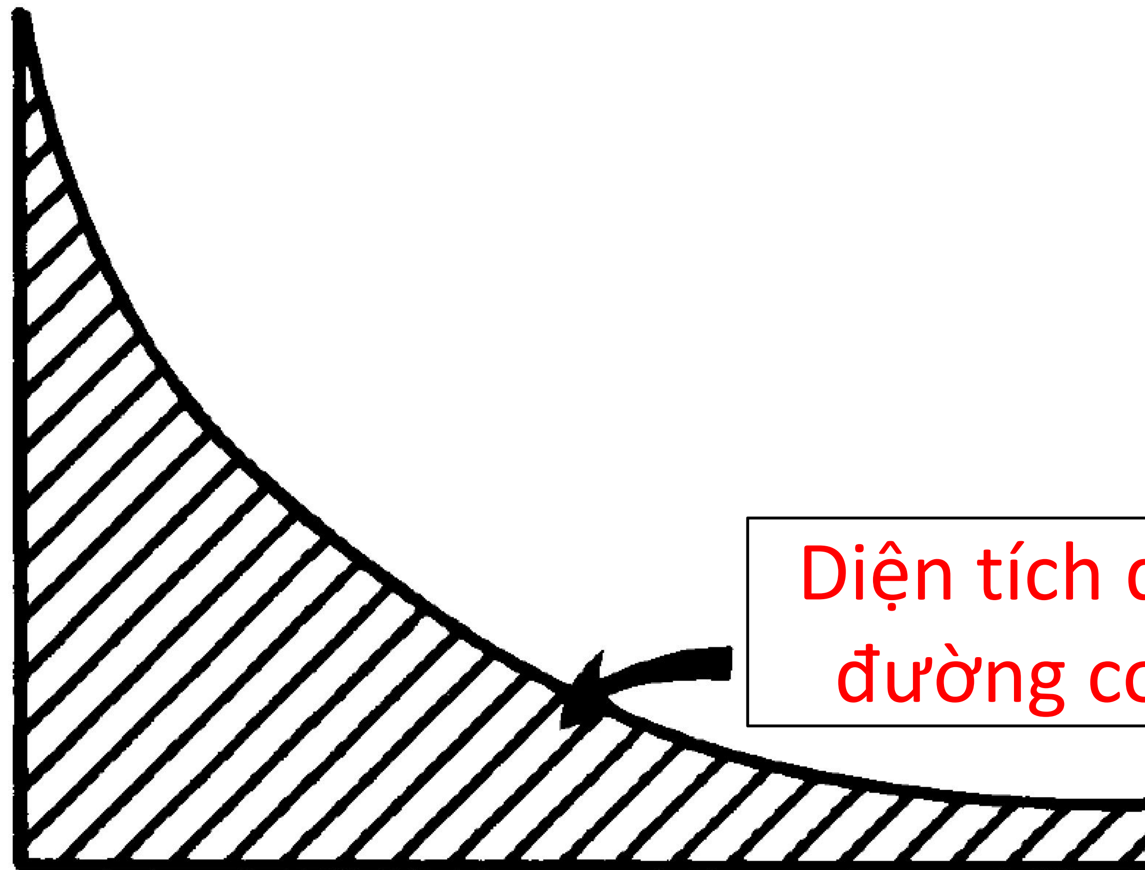


TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG

(AUC- Area under the curve)



DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Định nghĩa:

Diện tích dưới đường cong biểu thị tượng trưng cho lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian.

Đơn vị tính: **$mg.h.l^{-1}$ $\mu g.h.ml^{-1}$**

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Cách tính

Tính tích phân:	Tính trực tiếp:
Dựa vào *phương trình* biểu diễn sự biến thiên nồng độ thuốc theo thời gian	Dựa vào *đồ thị* biểu diễn sự biến thiên nồng độ thuốc theo thời gian

Cần mô hình hóa: dựa vào giả định bậc, ngăn

Không dựa trên giả định ngăn

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

- **Mô hình hóa: Thu được phương trình nồng độ**

C= f(t)

-**Tính AUC dựa trên phương trình nồng độ**

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty C\,dt$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

Tiêm tĩnh mạch, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = Co.e^{-ke.t}$$





DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

Tiêm tĩnh mạch, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = Co.e^{-ke.t}$$

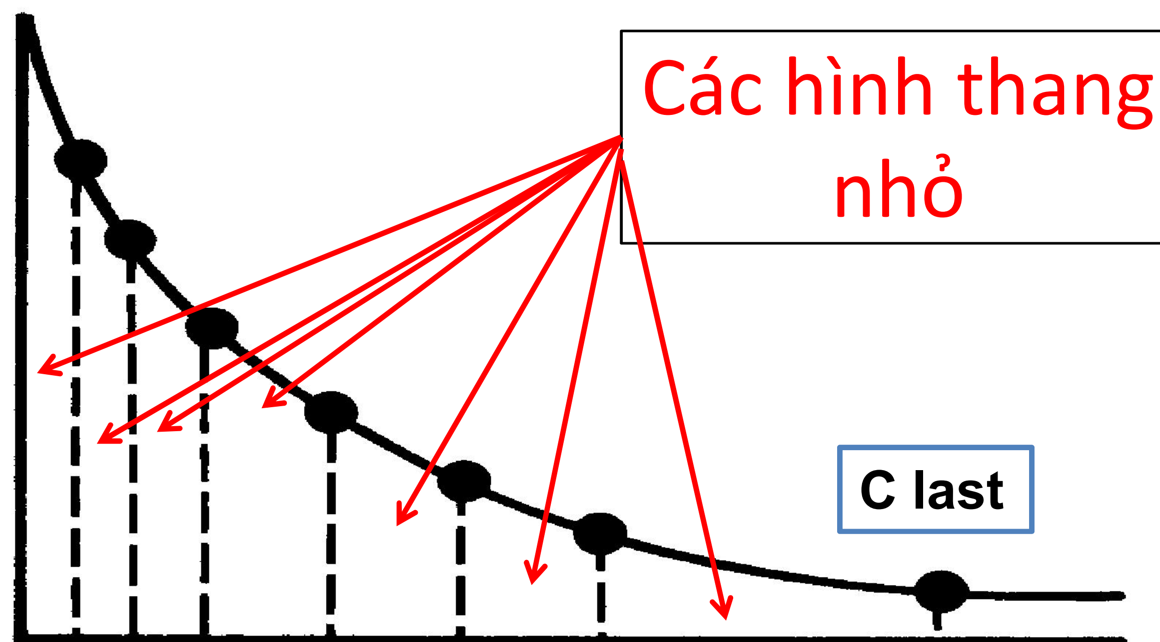


$$AUC = \frac{Co}{ke}$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG



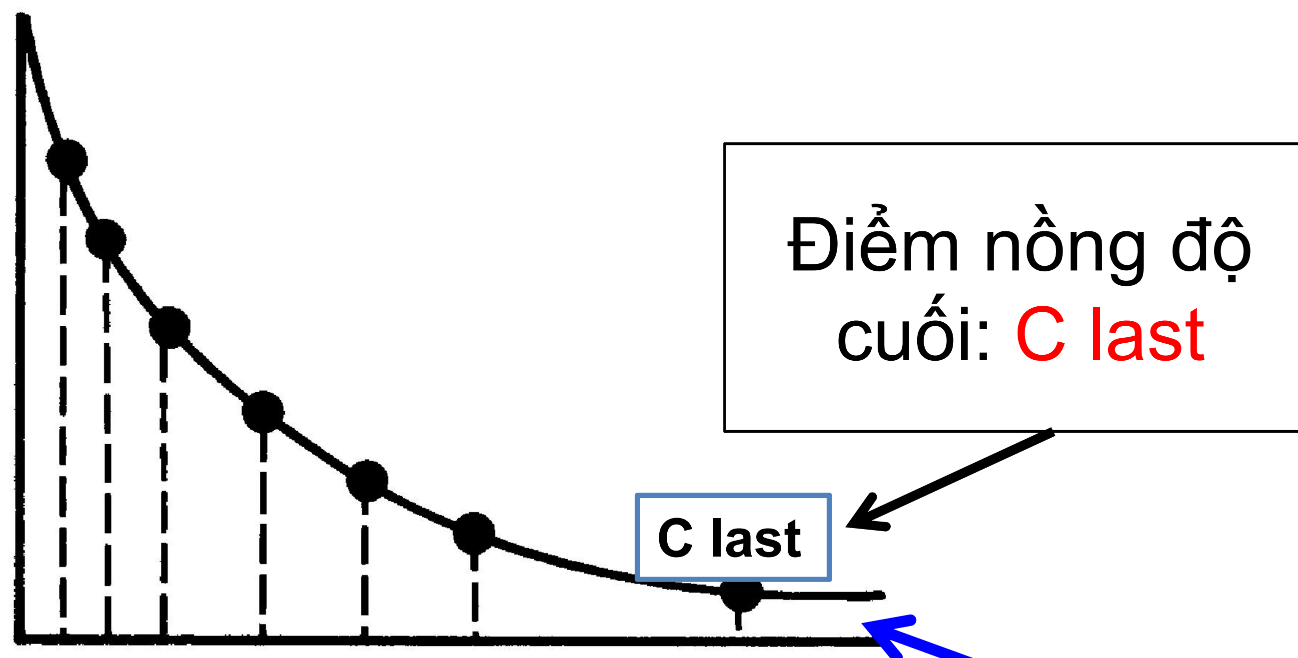
T last

$$AUC_0^{Tlast} = \left(\sum \frac{(C_i + C_{i+1}) \cdot (t_{i+1} - t_i)}{2} \right)$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG



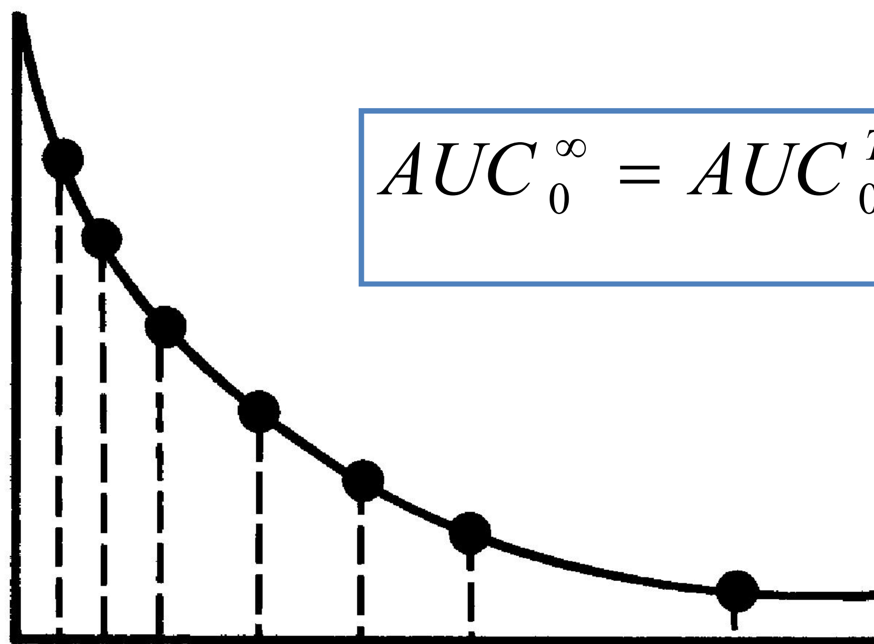
$$AUC_{Tlast}^{\infty} = \frac{C_{last}}{k_e}$$

Phần diện tích phải ngoại suy

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG



$$AUC_0^{\infty} = AUC_0^{Tlast} + AUC_{Tlast}^{\infty}$$

$$AUC_0^{\infty} = \left(\sum \frac{(C_i + C_{i+1}) \cdot (t_{i+1} - t_i)}{2} \right) + \frac{C_{last}}{k_e}$$



Vận dụng

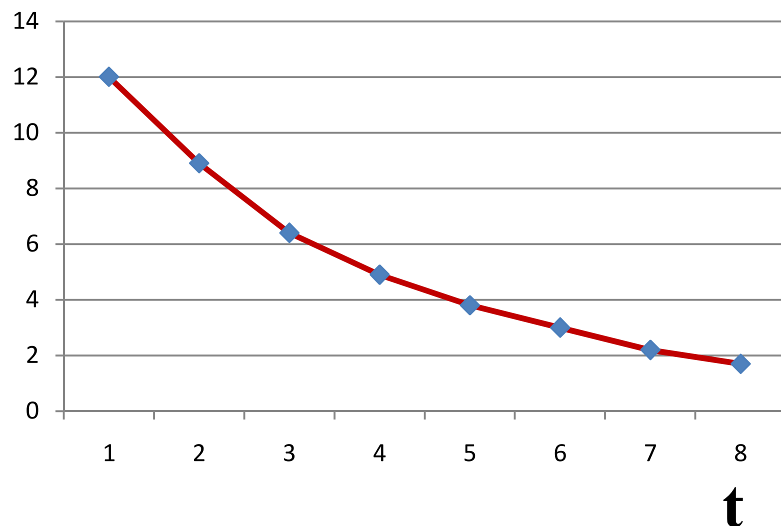
Nồng độ thu được của **thuốc X** trong máu khi tiêm tĩnh mạch với liều 1 g:

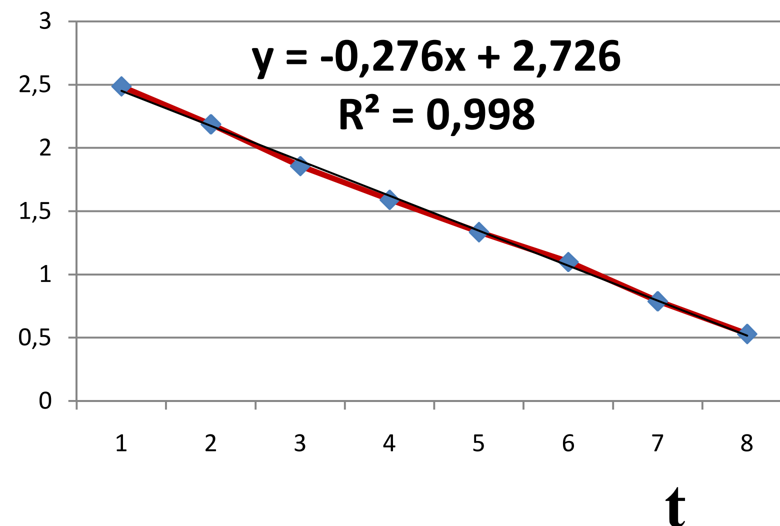
Thời gian (giờ)	**Nồng độ (μg/ml)**
0	12.0
1	8.9
2	6.4
3	4.9
4	3.8
5	3.0
6	2.2
7	1.7

$AUC_{0-\infty}$?

Biết thuốc X thải trừ theo DĐH bậc 1 với $k_e = 0.276\ h^{-1}$

Vận dụng





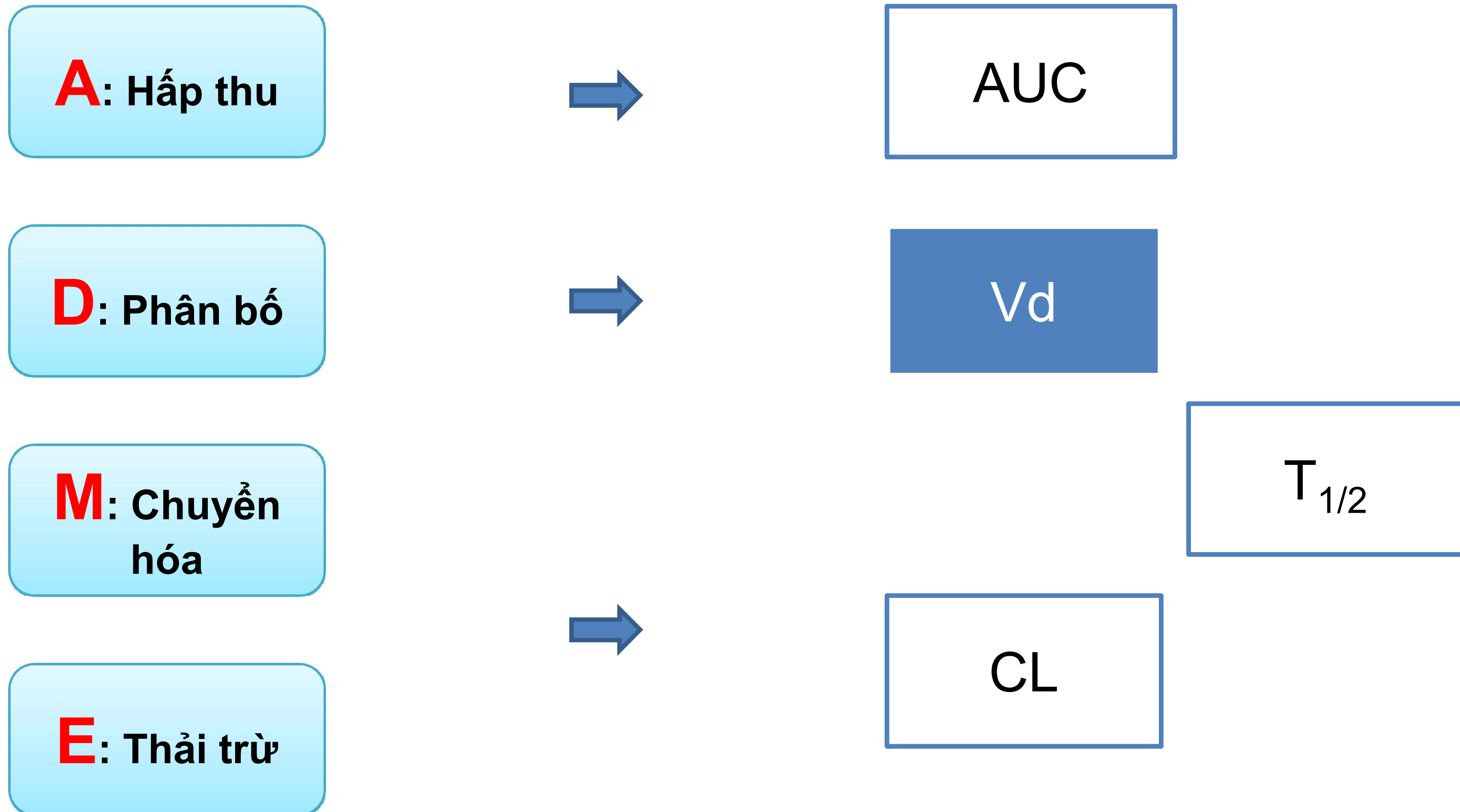
$k_e = 0.276\ h^{-1}$

$AUC_{0\text{-}7} = 36.05\ \mu g.h/ml$

$AUC_{7\text{-}inf} = C_7/k_e = 6.16\ \mu g.h/ml$

$AUC_{0\text{-}inf} = 42.21\ \mu g.h/ml$

TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd
(Volume of distribution)

Định nghĩa:

Thể tích phân bố biểu thị một thể tích cần phải có để lượng thuốc có trong cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương

Đơn vị tính: L hoặc L/kg

THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd
(Volume of distribution)

Cách tính

Tính Vd từ dữ liệu nồng độ

Mô hình áp dụng: Thuốc sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, mô hình 1 ngăn

$$Vd = \frac{D}{C_0}$$

D: Liều dùng của thuốc

C_0: Nồng độ thuốc tại thời điểm ban đầu (t=0)



THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd
(Volume of distribution)

Thuốc	IV Dose (mg)	C_0 (mg/L)	V (L)
Warfarin	5	0,63	
Stavudin	20	0,44	
Zidovudin	200	2	
Saquinavir	12	0,017	
Chloroquin	100	0,005	

THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd

(Volume of distribution)

Thuốc	IV Dose (mg)	C_0 (mg/L)	V (L)
Warfarin	5	0,63	8
Stavudin	20	0,44	45
Zidovudin	200	2	100
Saquinavir	12	0,017	700
Chloroquin	100	0,005	20000

THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd
(Volume of distribution)

Vd=

20000 L

Chloroquin

5000 L

Amiodaron

420 L

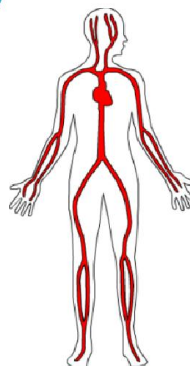
Digoxin

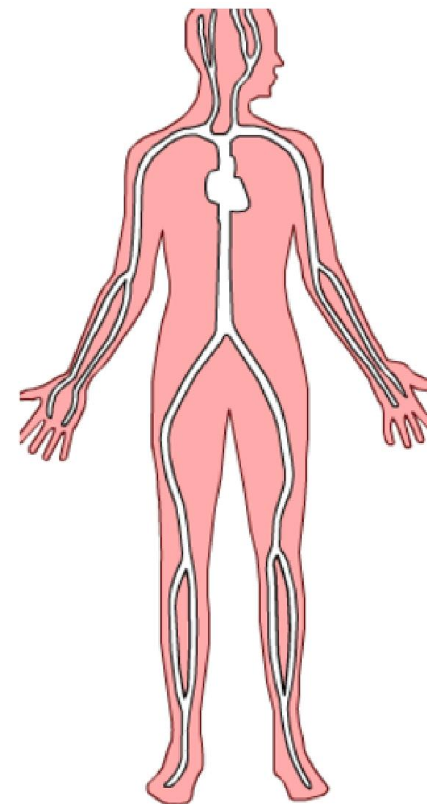
280 L

Morphin

5 L

Heparin





THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd
(Volume of distribution)

Từ Vd có thể tính các giá trị D hoặc Co cần thiết

$$Vd = \frac{D}{C_0}$$

Nghiên cứu thuốc mới

$$D = Vd \times C_0$$

$$C_0 = \frac{D}{Vd}$$

Áp dụng trên lâm sàng



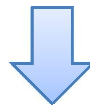
Vận dụng (1)

Thuốc kháng sinh A dùng đường tiêm tĩnh mạch

Thuốc có hiệu quả diệt khuẩn tối ưu nếu nồng độ tối đa (C_0) cao gấp 10 lần MIC

Dữ liệu vi sinh cho thấy MIC ~ 4 mcg/ml

Vd của thuốc A được công bố trong y văn là 0,25L/kg



Liều dùng của thuốc A là bao nhiêu để đảm bảo hiệu quả diệt khuẩn



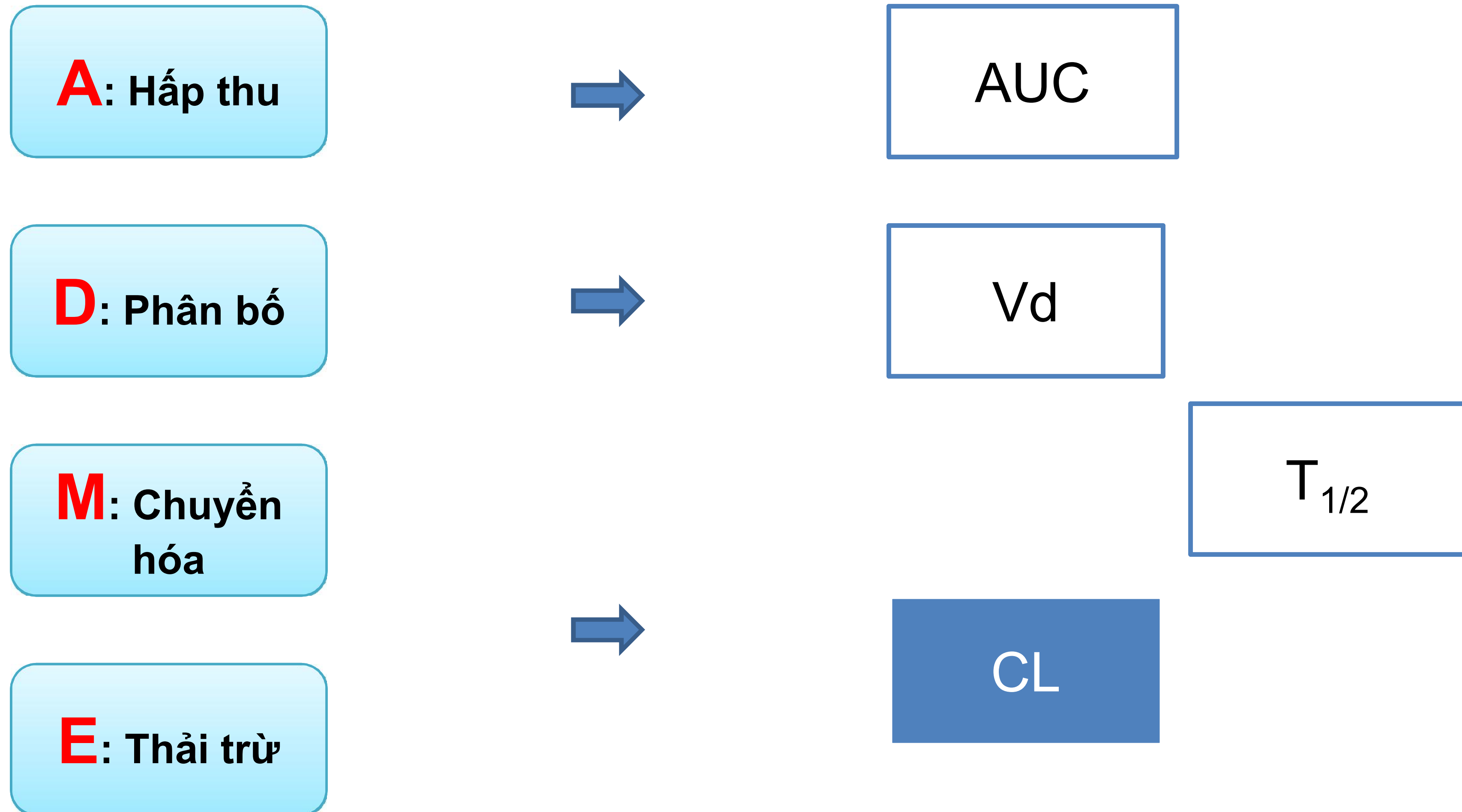
Vận dụng (2)

Nghiên cứu tại khoa Hồi sức cấp cứu: Vd của thuốc A trên BN bị biến đổi, trung bình là 0,35L/kg.



Liều dùng của thuốc A trên các bệnh nhân hồi sức cần thay đổi như thế nào?

TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



ĐỘ THANH THẢI (CL- Clearance)

Định nghĩa:

Độ thanh thải (Cl) biểu thị khả năng của một cơ quan nào đó của cơ thể (thường là gan và thận) lọc sạch thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó.

Đơn vị: mL/phút hoặc mL/phút/kg

ĐỘ THANH THẢI (CL- Clearance)

Định nghĩa khác

Độ thanh thải (Cl) là thông số thể hiện mối tương quan giữa tốc độ thải trừ thuốc và nồng độ thuốc trong huyết tương

$$Cl = \frac{\upsilon_t}{C_p}$$

υ : Tốc độ lọc sạch thuốc (mg/phút)

C_p: Nồng độ thuốc trong huyết tương

ĐỘ THANH THẢI (CL- Clearance)

Cách tính Từ các thông số dược động học khác

1. Từ thể tích phân bố và hằng số tốc độ thải trừ

$$Cl = Vd.\ Ke$$

2. Từ diện tích dưới đường cong

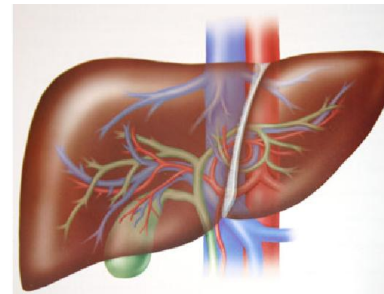
$$Cl = \frac{A}{AUC_0^{\infty}} = \frac{FxD}{AUC_0^{\infty}}$$

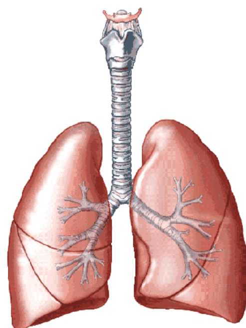
ĐỘ THANH THẢI (CL- Clearance)

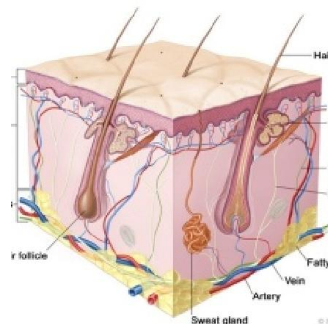
Các đường thải trừ thuốc

Độ thanh thải của các cơ quan









ĐỘ THANH THẢI (CL- Clearance)

Độ thanh thải của các cơ quan

$$Cl_{\text{toàn phần}} = Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}} + Cl_{\text{cơ quan khác}}$$

$$\approx Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}}$$

$$Cl_T \approx Cl_R + Cl_H$$

ĐỘ THANH THẢI (CL- Clearance)

- **Độ thanh thải thận:** *Dựa vào dữ liệu nước tiểu*

$$Cl_R = \frac{\upsilon_R}{C_p} = \frac{C_u \times V_u}{C_p}$$

Cu : Nồng độ thuốc trong nước tiểu

Vu: Thể tích nước tiểu

Cp: Nồng độ thuốc trong máu

- **Độ thanh thải gan:**

$$Cl_H = Cl_T - Cl_R$$

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$



Vận dụng

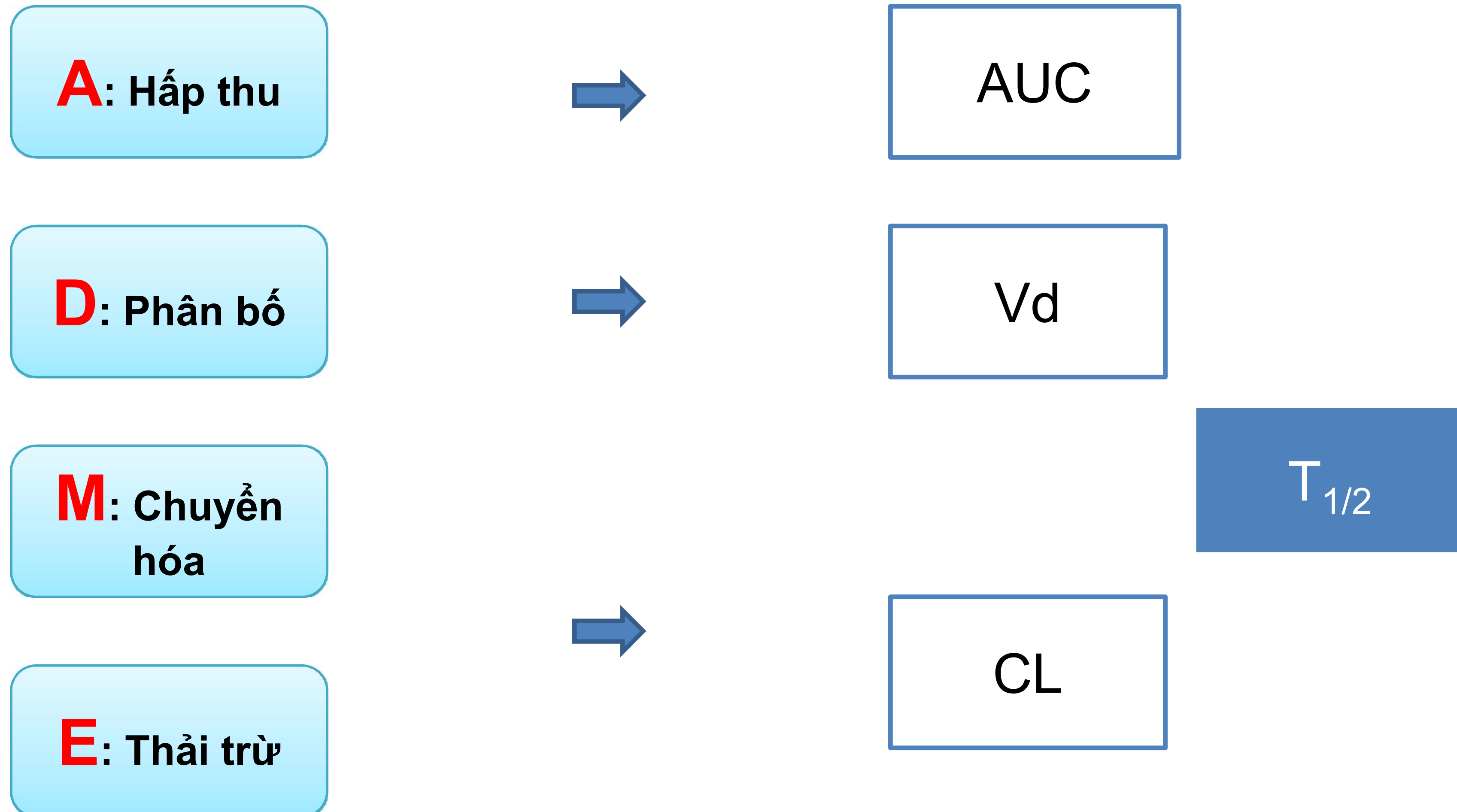
Nồng độ thu được của **thuốc X** trong máu khi tiêm tĩnh mạch với liều 1 g:

Thời gian (hrs)	Nồng độ (μg/ml)
0	12.0
1	8.9
2	6.4
3	4.9
4	3.8
5	3.0
6	2.2
7	1.7

$AUC_{0\text{-}inf} = 42.21$ **μg.h/ml**

Tính Cl_{tp}; Cl_R; Cl_H, biết rằng thuốc X thải trừ 60% qua thận và thuốc X thải trừ chủ yếu qua thận và gan.

TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



THỜI GIAN BÁN THẢI ($T_{1/2}$- Half-life)

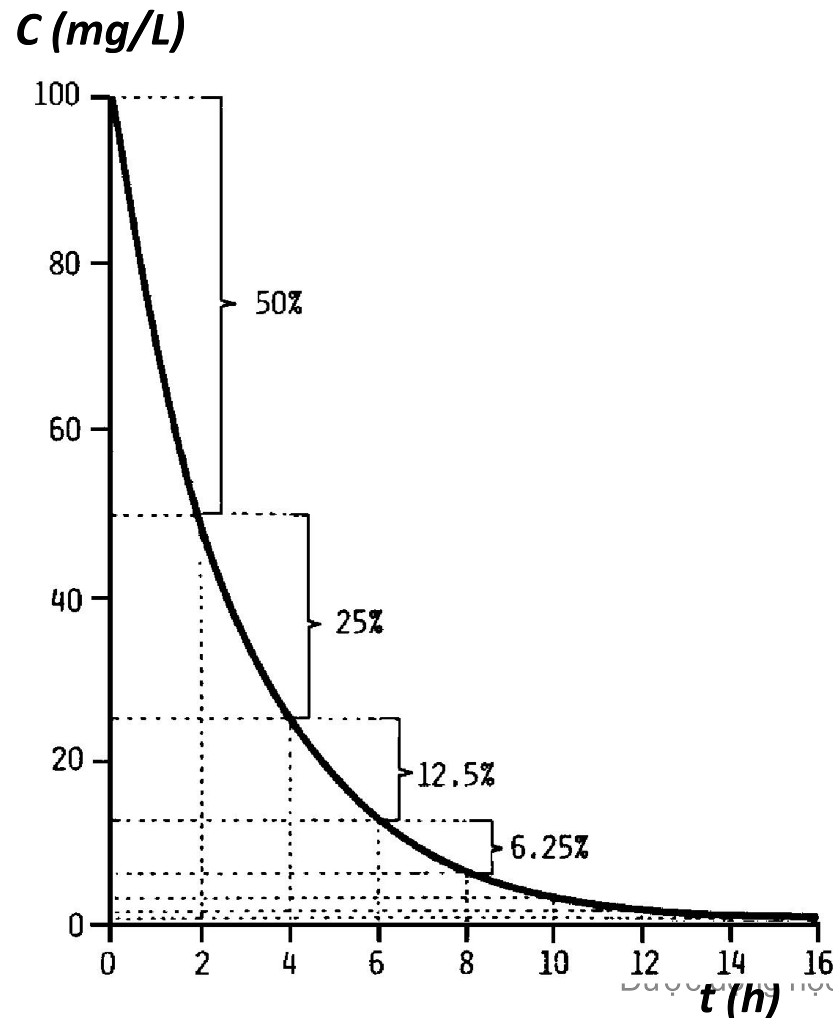
Định nghĩa:

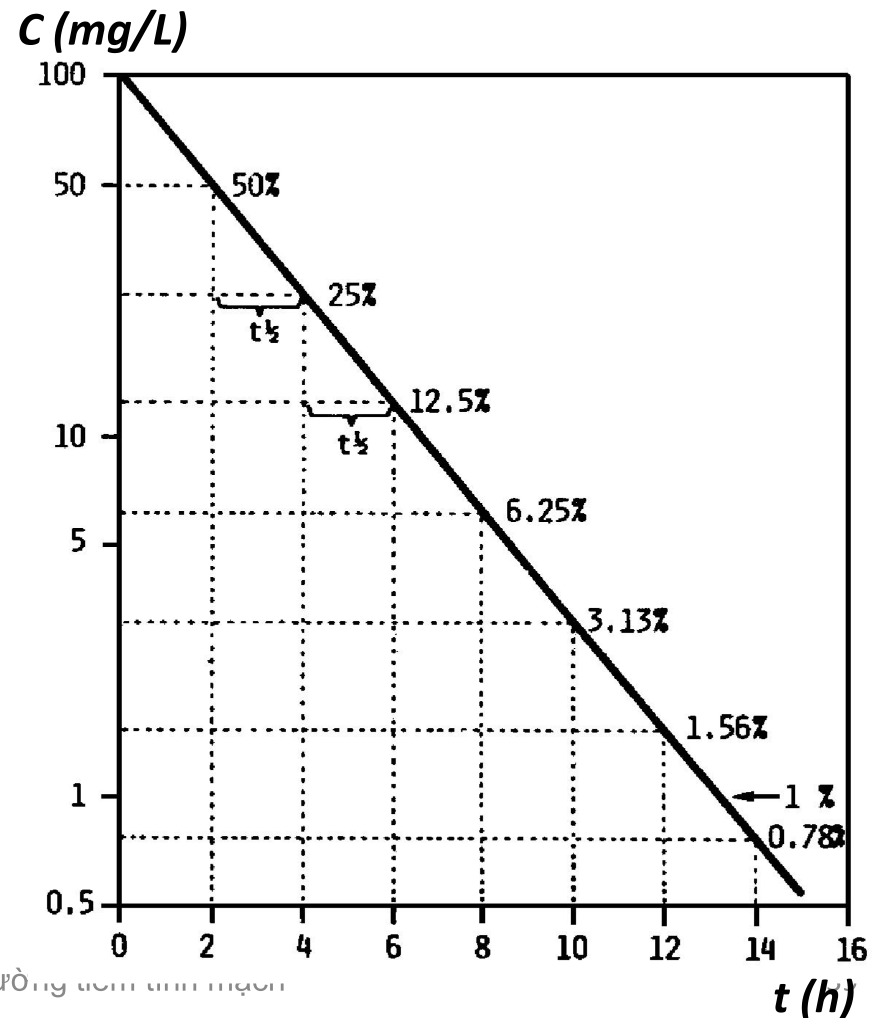
Thời gian bán thải hay nửa đời thải trừ ($T_{1/2}$):

Là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa.

THỜI GIAN BÁN THẢI ($T_{1/2}$- Half-life)

Cách tính: Tính trực tiếp từ đồ thị



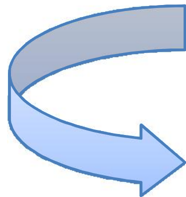


THỜI GIAN BÁN THẢI (T1/2- Half-life)

Cách tính: Tính từ các thông số dược động học khác

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0{,}693}{k_e}$$

Cl = Vd. Ke



$$t_{1/2} = \frac{0{,}693\, x V_d}{Cl}$$



Vận dụng

Tính thời gian bán thải của các thuốc sau

Thuốc	CL (L/h)	Vd (L)	T1/2(h)
Flucytosin	8	49	
Digoxin	7	420	
Morphin	63	280	
Cloroquin	45	20000	



Vận dụng

Tính thời gian bán thải của các thuốc sau

Thuốc	CL (L/h)	Vd (L)	T1/2(h)
Flucytosin	8	49	4.2
Digoxin	7	420	40
Morphin	63	280	3
Cloroquin	45	20000	308

THỜI GIAN BÁN THẢI ($T_{1/2}$- Half-life)

Ứng dụng trong lâm sàng:

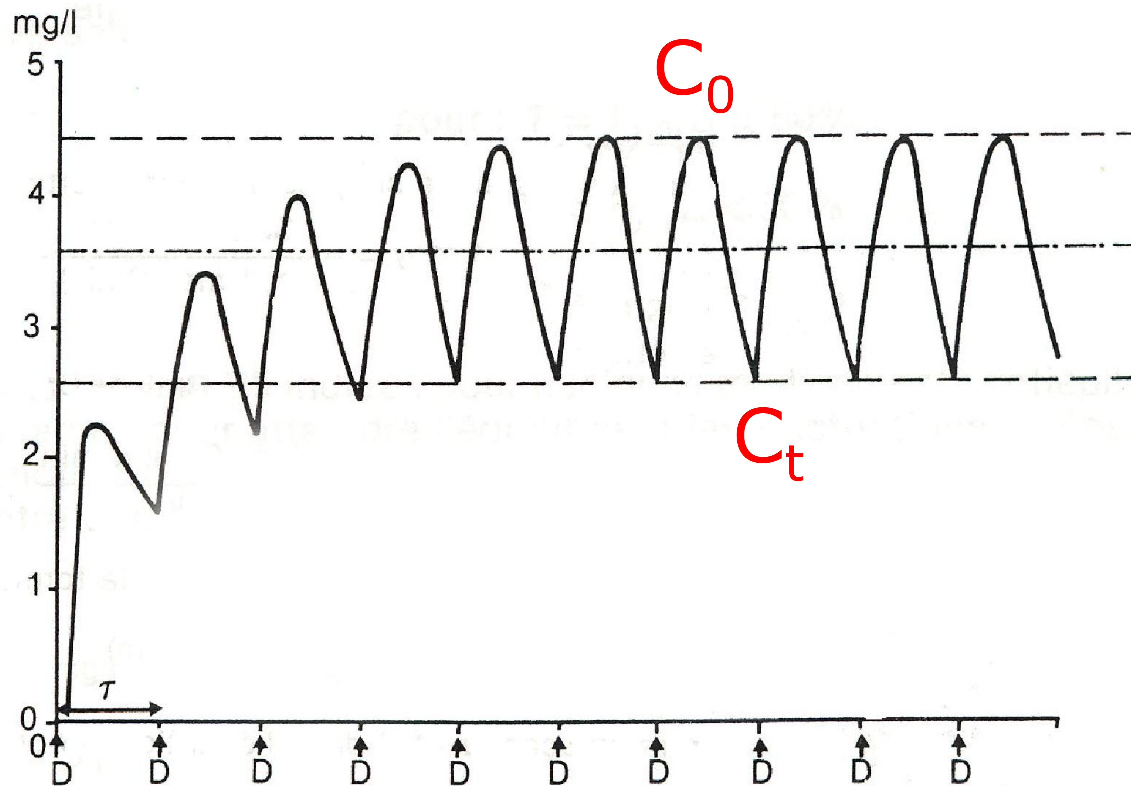
- Quy tắc 7 T1/2

- Quy tắc 3 T1/2

- Tính khoảng cách đưa thuốc

THỜI GIAN BÁN THẢI ($T_{1/2}$- Half-life)

Tính khoảng cách đưa thuốc



C_0

C_t

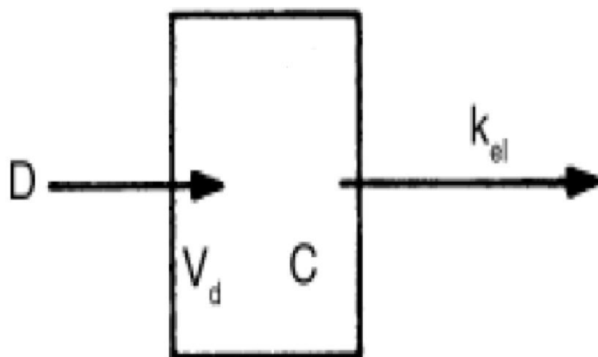
$$C_t = C_0 \times e^{-ke \times \tau}$$

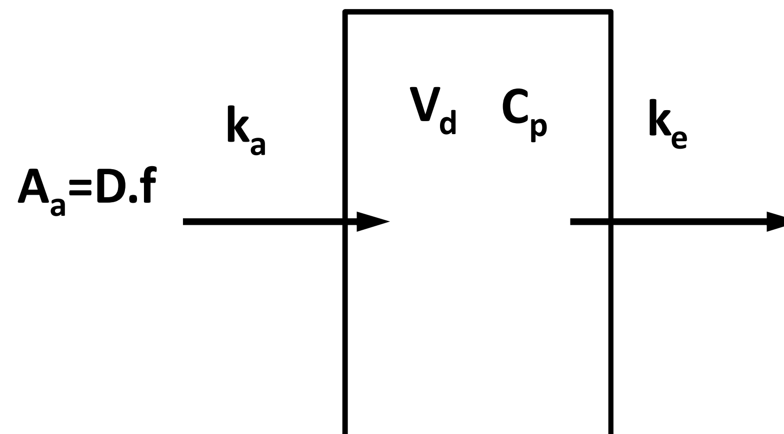
$$\tau = \frac{\ln C_0 - \ln C_t}{0{,}693} \times t_{1/2}$$



CÂU HỎI 1

Mô hình nào trong số các mô hình sau đây phù hợp với đường tiêm tĩnh mạch?





A

B



CÂU HỎI 2

1. Nêu công thức tính thể tích phân bố?
2. Thể tích phân bố của thuốc tối đa là bao nhiêu?
3. Thể tích phân bố của thuốc có thể lớn hơn thể tích cơ thể không?



CÂU HỎI 3

Nếu biết liều (D) và AUC của thuốc X (dùng đường tiêm tĩnh mạch), độ thanh thải của thuốc sẽ được tính bằng:

A. AUC/Liều

B. Liều/AUC

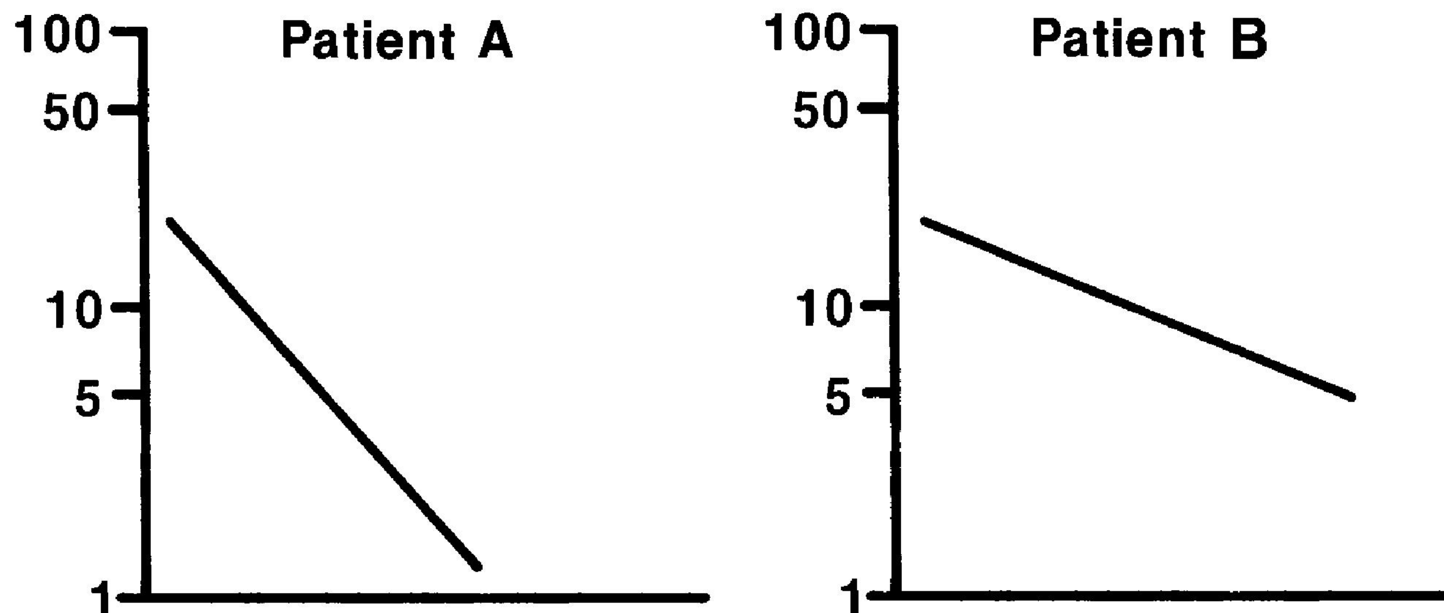
C. Nồng độ trong huyết tương/AUC

D. Ke/AUC



CÂU HỎI 4

Hai bệnh nhân A và B cùng dùng một liều của thuốc X. Dưới đây là đường biểu diễn nồng độ - thời gian của thuốc X trogn hai bệnh nhân đó. Hãy cho biết thuốc X thải trừ trong bệnh nhân nào nhanh hơn?





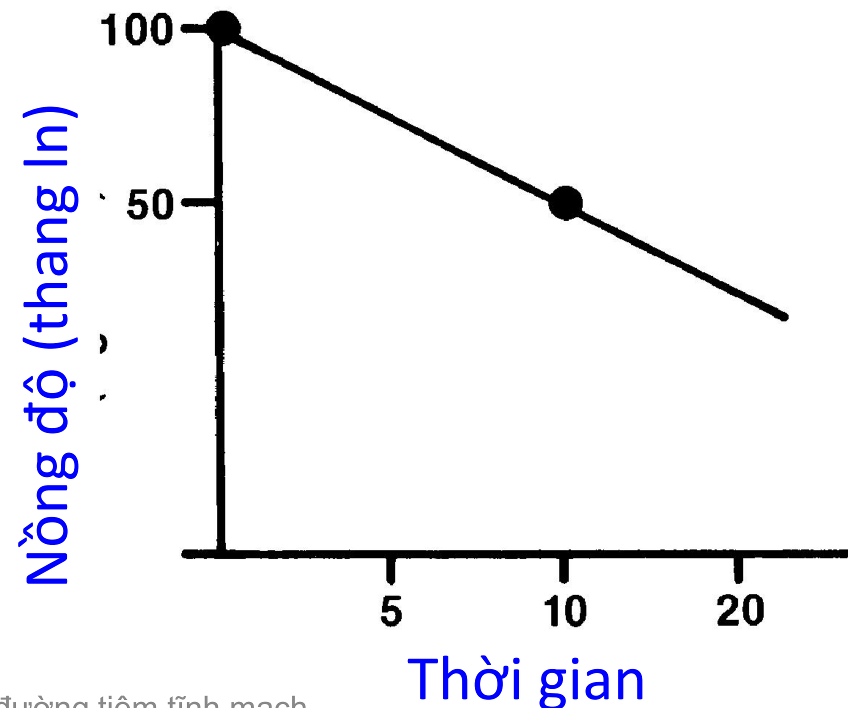
CÂU HỎI 5

Từ đường biểu diễn nồng độ - thời gian của thuốc X dưới đây, T1/2 của thuốc X vào khoảng:

A. 5 giờ

B.10 giờ

C. 20 giờ





CÂU HỎI 6

Nhận định nào sau đây đúng

T1/2 sẽ:

A- Tăng khi độ thanh thải tăng

B- Tăng khi thể tích phân bố tăng

C- Giảm khi hằng số tốc độ thải trừ giảm



CÂU HỎI 7

Thuốc X có nồng độ thuốc tại thời điểm ban đầu sau tiêm tĩnh mạch là 120 mg/L, t1/2 = 3 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương tại thời điểm 12 giờ sau tiêm là:

A. 15 mg/L

B. 112,5 mg/L

C. 7,5 mg/L

D. 60 mg/L



CÂU HỎI 8

Nếu một thuốc có hằng số tốc độ thải trừ là 0,564 h^{-1}. Thuốc này sẽ có thời gian bán thải là:

A. 1,23 giờ

B. 0,81 giờ

C. 1,77 giờ